

ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 1 — РАЗВИТИЕ РЕМИССИИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

После клинической манифестации у большинства пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) в сроки от 1 до 6 мес отмечается переходящее снижение потребности в инсулине, связанное с улучшением функции оставшихся β -клеток. Этот наиболее благоприятный период в течении ИЗСД был назван "медовым месяцем" (honeymoon), или периодом ремиссии. Полная клиническая ремиссия заболевания, сопровождающаяся отменой инсулинотерапии, встречается у 2–12% больных. Частичная ремиссия (суточная потребность в экзогенном инсулине менее 0,4 ЕД/кг массы тела) описана у 18–62% молодых пациентов с ИЗСД [4, 17, 32]. Лучшая (с минимальной потребностью в инсулине) и более продолжительная ремиссия наблюдается у пациентов более старшего возраста к моменту манифестации заболевания, при отсутствии тяжелых начальных проявлений заболевания [17, 38], при низких титрах аутоантител к цитоплазме островковых клеток (ICA) или глутаматдекарбоксилазе (GAD) или их отсутствии [31, 35, 41]. В большинстве исследований высказывается точка зрения, согласно которой большая сохранность функции β -клеток связана с достижением оптимального метаболического контроля ($Hb A_{1c}$) и сохранением ответа α -клеток на гипогликемию секретацией глюкагона [15].

Отмечено также, что ремиссия чаще встречается у молодых мужчин, у которых отсутствуют аллели HLA-DR3 и HLA-DR4, преобладают ICA (но не GAD), которые снижаются в течение 2-го и 3-го года заболевания с 87% в период дебюта до 38 и 62% [20, 35].

Ремиссия при естественном течении заболевания всегда временная и заканчивается постепенно или внезапно повышением потребности в экзогенном инсулине.

У большинства больных молодого возраста полная деструкция β -клеток происходит в течение 3 лет от манифестации заболевания, особенно у тех, которые имеют фенотип HLA DR3/4 [18]. Этот процесс происходит более медленно и только частично у больных старшего возраста [33], 15% из которых имеют остаточную секрецию инсулина через 10 лет от начала ИЗСД [26].

Частота распределения HLA-антигенов у обследованных нами 26 больных с ремиссией была следующей: DR4/X отмечен у 33,4%, DR3/X — у 4,8%, DR3/DR4 — у 23,8%, DR3/DR3 и DR4/DR4 — у 19%, X/X — у 19% (X/X — не DR3 и не DR4).

Уровни базального С-пептида у обследованных нами больных различались. В 1-й группе больных отмечено наличие очень низкого уровня как базального, так и стимулированного С-пептида (менее 0,05 нмоль/л); 2-ю группу составили пациенты с низким уровнем базального С-пептида (0,5 нмоль/л), но с положительной реакцией на стимуляцию. В 3-й группе больные имели достаточные уровни как базального, так и стимулированного С-пептида (ме-

нее 1 нмоль/л). Самопроизвольная ремиссия ИЗСД отсутствовала в 1-й группе больных, во 2-й и 3-й группах она составила 39 и 81% соответственно [3].

Согласно одной из точек зрения, механизм возникновения ремиссии можно представить следующим образом: хроническая гипергликемия чрезмерно стимулирует и истощает остаточную секрецию β -клеток, делая их невосприимчивыми к глюкозе (глюкозотоксичность). Лечение инсулином снижает гликемию и частично восстанавливает секреторную функцию β -клеток [10]. Прогнозировать развитие ремиссии позволяет состояние остаточной секреции β -клеток поджелудочной железы, которая определяется степенью повреждения β -клеток и их способностью к регенерации [8, 25, 39].

В литературе обсуждается возможность применения различных лекарственных препаратов (цитостатики, иммуномодуляторы, никотинамид и др.) для защиты β -клеток от деструкции и коррекции иммунологических нарушений, сохранения остаточной секреции в течение максимально более длительного периода времени. Важнейшим фактором возникновения и прогрессирования ИЗСД является активация различных звеньев иммунной системы с развитием аутоиммунной агрессии генерализованного характера, что определяет необходимость иммунокоррекции в качестве патогенетического воздействия на самых ранних этапах заболевания [5, 7]. Эффективность иммунотерапии определяется рядом с активностью аутоиммунных механизмов состоянием иммунной системы и естественной резистентности, стадией заболевания, генетическими особенностями.

Во время клинической манифестации ИЗСД основная масса β -клеток поражена аутоиммунным процессом. Несмотря на это, функционирующая часть может и должна быть защищена путем подавления цитотоксических процессов. Иммунотерапевтические мероприятия в этом случае имеют целью блокировать окончательную деструкцию β -клеток, поддержать возможную их регенерацию, вызвать клиническую ремиссию заболевания с отменой инсулинотерапии.

В экспериментальных работах на двух моделях самопроизвольно развивающегося ИЗСД (NOD-мыши и BB-крысы) было показано, что если иммунотерапия начата до манифестации заболевания, можно предотвратить его наступление [19].

Согласно современным представлениям, ИЗСД является заболеванием, протекающим в 6 этапов [12]. Причем I, II и III стадии, до появления клинических признаков заболевания, наиболее благоприятны для проведения иммунотерапии. Вторичная профилактика ИЗСД в этот период развития заболевания опирается на выявление в группах повышенного риска генетических, иммунологических и метаболических маркеров ИЗСД. Остается нераз-

решенным вопросом: является ли этически оправданным проведение иммунотерапии (например, инсулинотерапии) у практически здоровых людей.

Дифференцированные подходы к профилактике ИЗСД включают в себя избирательное воздействие на аутоиммунный процесс деструкции в зависимости от его стадии:

- индукция толерантности к антигену β -клеток; применение моноклональных антител к CD4-лимфоцитам (I стадия);

- использование синтетических пептидов, конкурирующих с антигенами β -клеток; анти-класс II HLA-моноклональных антител (II стадия — диабетогенных воздействий);

- Т-клеточная вакцинация, т. е. введение субпатогенного числа Т-лимфоцитов, специфичных по отношению к антигену, что приводит к угнетению реактивности аутореактивных лимфоцитов больного (III стадия — иммунологических нарушений);

- использование иммунокорректоров или иммуносупрессантов (IV стадия — выраженных иммунных нарушений).

С целью иммунокоррекции для увеличения частоты и длительности ремиссии при впервые выявленном ИЗСД был проведен ряд плацебо-контролируемых, рандомизированных исследований с использованием азатиоприна, циклоспорина А, никотинамида, преднизона и других иммуносупрессивных препаратов. Несмотря на некоторые противоречия, результаты исследований свидетельствуют о том, что иммуносупрессивная терапия, начатая в течение первых месяцев после манифестации ИЗСД, может вызвать продолжительную полную ремиссию заболевания и замедлить его прогрессирование.

Наиболее мощное иммуносупрессивное действие оказывает циклоспорин А. Его эффект связан с селективным подавлением активности Т-лимфоцитов за счет связывания цитозольного рецептора с пептидилпропилизомеразной активностью, что приводит к блокаде интерлейкина-2. Кроме того, иммуносупрессивное действие проявляется в торможении перехода фазы стимуляции в фазу подавления, индуцированных интерлейкином-1 [2, 7]. При применении циклоспорина А в дебюте ИЗСД установлено, что клиническая ремиссия наблюдалась в 25—40% случаев и поддерживалась в течение 1 года у 18—24% больных против 0—10% в группе пациентов, получавших плацебо [9, 14]. Полученные данные показали, что применение циклоспорина А может изменять естественное развитие ИЗСД. Вместе с тем это важнейшее научное достижение поставило ряд новых вопросов: нефротоксичность препарата и возможная длительность терапии. Цитотоксический эффект циклоспорина А на почки может быть серьезным риском для больных ИЗСД. Прием препарата в исследовании продолжался в течение 12 мес. После его отмены различия остаточной секреции β -клеток между группами, получавшими циклоспорин А и плацебо, исчезали. Продолжив исследование, авторы пришли к выводу о том, что циклоспорин А действительно способен препятствовать прогрессированию ИЗСД, однако этот эффект быстро утрачивается после отмены препарата [27].

В последние годы в литературе обсуждается возможность применения с целью профилактики ИЗСД инсулинотерапии и иммуномодуляторов [36, 37]. Предполагают, что инсулин может предотвратить

опустошение оставшихся β -клеток и отчасти восстановить нарушенные функции иммунной системы, замедляя аутоиммунный процесс [6, 11].

Одним из наиболее интересных и перспективных препаратов, которые могут быть применены в комплексном лечении ИЗСД, является амид никотиновой кислоты, или никотинамид. Еще в 1947 г. А. Lazagow сообщил, что введение крысам никотинамида предотвращает развитие аллоксанового диабета [24]. Дальнейшее изучение препарата стало возможным после разработки экспериментальных моделей ИЗСД.

Имеется много экспериментальных данных, подтверждающих, что никотинамид замедляет или приостанавливает развитие диабета у NOD-мышей [13, 28], а также развитие инсулита под действием малых доз стрептозотоцина [40]. Установлено также, что никотинамид подавляет отторжение пересаженных β -клеток у NOD-мышей [29] и благоприятствует регенерации островковых клеток у крыс с частичной панкреатэктомией [16, 42].

Первичным действием никотинамида является ингибирование патологической активности фермента полиаденозиндифосфатрибозсинтетазы, следующей за поражением ДНК β -клетки свободными радикалами кислорода [30]. Такое подавление позволяет избежать уменьшения содержания НАД⁺ в β -клетке, что благоприятно влияет на синтез проинсулина. Никотинамид также ингибирует (in vitro) активированные макрофаги, выделяющие огромное количество свободных радикалов, повреждающих β -клетки [21, 23].

Перечисленные эффекты никотинамида наблюдаются у больных с впервые выявленным ИЗСД при использовании высоких суточных доз препарата — не менее 3 г в сутки (или 25 мг на 1 кг массы тела) [22, 34]. Побочные эффекты препарата даже при использовании подобных доз не отмечены. В настоящее время проводится многоцентровое плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование эффективности использования никотинамида при ИЗСД, результаты которого будут получены в конце 2000 г.

Нами в течение ряда лет проводилось изучение особенностей течения заболевания у больных с впервые выявленным ИЗСД. Мы наблюдали 21 пациента с фазой ремиссии заболевания, у которого потребность в экзогенном вводимом инсулине была менее 0,4 ЕД/кг массы тела. У всех больных в течение 1 года наблюдения отмечались достаточная секреция как базального, так и стимулированного уровня С-пептида, нормализация ранее измененного субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, снижение содержания интерлейкина-1 сыворотки, значительное улучшение показателей перекисного окисления липидов, усиление активности защитных антиоксидантных ферментов. Эти показатели были зафиксированы при хорошем метаболическом контроле диабета и сопровождалась достоверным снижением суточной потребности в экзогенном инсулине.

Нами впервые была изучена эффективность использования α -токоферола ацетата при впервые выявленном ИЗСД [1, 3]. При этом мы отметили увеличение частоты развития ремиссии до 89% при применении этого сочетания против 17% при монотерапии инсулином.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать заключение о том, что, к сожалению, сегодня мы не можем однозначно ответить на многие вопросы, касающиеся возможности использования различных средств для изменения естественного течения ИЗСД. Можно высказать надежду, что в ближайшие годы станет ясно, какой из препаратов более эффективен и надежен, какие сочетания препаратов целесообразны и доступны, какие алгоритмы лечения и профилактики необходимо использовать при ИЗСД и в группах высокого риска его развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горелышева В. А., Смирнова О. М., Дедов И. И. // Мед.-фармацевт. вестн. — 1996. — № 4—5. — С. 47—54.
2. Кураева Т. Л. // Пробл. эндокринологии. — 1991. — Т. 37, № 1. — С. 63—67.
3. Смирнова О. М. Клинические, иммуногенетические, гормонально-метаболические аспекты впервые выявленного инсулинзависимого сахарного диабета: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
4. Agner T., Damm P., Binder C. // Diabetes Care. — 1987. — Vol. 10. — P. 164—169.
5. Andreani D., Mario U. D., Pozzilli P. // Diabet. Metab. Rev. — 1991. — Vol. 7. — P. 61—77.
6. Baker L., Kaye R., Root A. W. // J. Pediat. — 1967. — Vol. 71. — P. 825—831.
7. Boitard C. H. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35. — P. 1101—1112.
8. Bonora E., Coscelli C., Butturini U. // Acta diabetol. lat. — 1984. — Vol. 21. — P. 375—383.
9. Canadian-European Randomized Clinical Trial Group // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 1574—1582.
10. Cook D., Taborsky G. // Diabetes Mellitus. Theory and Practice / Eds H. Rifkin, D. Porte. — New York, 1990. — P. 92—95.
11. Drell D. W., Notkins A. L. // Diabetologia. — 1987. — Vol. 30. — P. 132—143.
12. Eisenbarth G. S. // New Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 314. — P. 1360—1368.
13. Elliott R. B., Bibby N. J., Reddy S. // International Workshop on Immunology of Diabetes, 19-th: Proceedings / Eds E. Shafir, P. Vardy. — Jerusalem, 1990. — P. 34.
14. Feutren G., Papoz L., Assan R. et al. // Lancet. — 1986. — Vol. 2. — P. 119—123.
15. Iukuda M., Tanaka Y., Tanaka A. et al. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 81—87.
16. Inone Y., Tanigawa K., Tamura K. et al. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. A115.
17. Knip M., Sakkinen A., Huttunen N. et al. // Acta paediat. scand. — 1982. — Vol. 71. — P. 901—908.
18. Knip M., Ilonen J., Mustonen A., Akerblom H. K. // Diabetologia. — 1986. — Vol. 29. — P. 347—351.
19. Kolb H. // Diabet. Metab. Rev. — 1987. — Vol. 3. — P. 751—778.
20. Kolb H., Dannehl K., Gruneclee D. et al. // Diabetologia. — 1988. — Vol. 31. — P. 189—194.
21. Kolb H., Burkard V., Appels M. // J. Autoimmun. — 1990. — Vol. 3. — P. 1—4.
22. Kolb H., Kolb-Bachofen V. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35. — P. 796—797.
23. Lampeter F. // Diabete et Metab. — 1993. — Vol. 19. — P. 105—109.
24. Lazarow A. // Anat. Rec. — 1947. — Vol. 97. — P. 353—358.
25. Madsbad S., Bottazzo G. F., Cudworth A. G. et al. // Diabetologia. — 1980. — Vol. 18. — P. 45—47.
26. Madsbad S. // Ibid. — 1983. — Vol. 24. — P. 141—147.
27. Martin S., Scherthaner G., Nerup J. et al. // Ibid. — 1991. — Vol. 34. — P. 429—434.
28. Nakajama H., Fujino-Kurihara H., Hanafusa T. et al. // Biomed. Res. — 1985. — Vol. 6. — P. 185—189.
29. Nomicos J. N., Prowse S. J., Caroienuito P. // Diabetes. — 1986. — Vol. 35. — P. 1302—1304.
30. Okamoto H. // Bioessays. — 1985. — Vol. 2. — P. 15—21.
31. Petersen J. S., Dyrberg T., Karlsen A. E. et al. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43. — P. 1291—1296.
32. Pinkney J. H., Bingney P. J., Sawtel P. A. et al. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37. — P. 70—74.
33. Pipeleers D., Ling Z. // Diabet. Metab. Rev. — 1992. — Vol. 8. — P. 209—227.
34. Pozzilli P., Singapore A., Andreani D. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35. — P. 1093—1095.
35. Schiffrin A., Suissa S., Poussier P. et al. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 920—925.
36. Shah S. C., Malone J. I., Simpson N. E. // New Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 320. — P. 550—554.
37. Shehaden N., Karnieli E., Bruchim I. et al. // International Immunology and Diabetes Workshop, 13-th. — Mont-villargenne, France, 1994.
38. Sochett E. B., Daneman D., Clarson C., Ehrlich R. M. // Diabetologia. — 1987. — Vol. 30. — P. 453—459.
39. Sudre Y., Marechaud R., Rossi F. et al. // Rev. Med. Int. — 1984. — Vol. 5. — P. 206—211.
40. Uchigata Y., Yamamoto H., Nagai H. et al. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32. — P. 316—318.
41. Wallesteen M., Dahlquist G., Persson B. et al. // Diabetologia. — 1988. — Vol. 31. — P. 664—669.
42. Yonemura Y., Takashima T., Miwa K. et al. // Diabetes. — 1984. — Vol. 33. — P. 401—404.

Поступила 02.04.99

© И. Е. КОВАЛЕВ, Е. И. РУМЯНЦЕВА. 2000

УДК 615.31:547.963.41:616.379-008.64-06

И. Е. Ковалев, Е. И. Румянцова

СИСТЕМА ЦИТОХРОМА P-450 И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Институт биотехнологии (дир. — проф. Р. Г. Василев), Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Все живые существа от микроба до человека наделены гемсодержащими ферментами, относящимися к суперсемейству цитохрома P-450. В состав этого суперсемейства, как теперь установлено, входит более 300 изоформ, способных катализировать по крайней мере 60 типов ферментативных реакций с сотнями тысяч химических структур [39]. Это суперсемейство цитохрома P-450 эволюционно очень древнее и, по имеющимся расчетам, существует в живой природе более 3,5 млрд лет [39].

Цитохром P-450 был открыт в процессе поиска и изучения ферментов, обеспечивающих стероидогенез. В 1957 г. было обнаружено, что окись углерода (СО) ингибирует С-21-стероидгидроксилазу в мик-

росомах надпочечников [50]. Это дало основание предположить, что данный фермент содержит гем. В 1958 г. установили, что пигмент, связывающий СО в микросомальной фракции, обладает необычным дифференциальным спектром поглощения при длине волны 450 нм [19, 27]. Отсюда и появилось в 1964 г. название "цитохром P-450", после того как было установлено, что СО-связывающий пигмент является гемопротеином [40, 41].

Сейчас известно, что цитохромом P-450 снабжены все ядросодержащие клетки животных.

Основные функции цитохрома P-450 следующие: биосинтез веществ—регуляторов различных важнейших физиологических процессов, в том числе